



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년11월12일
(11) 등록번호 10-0926410
(24) 등록일자 2009년11월04일

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7017054

(22) 출원일자 2002년06월10일

심사청구일자 2007년01월30일

(85) 번역문제출일자 2003년12월27일

(65) 공개번호 10-2004-0007756

(43) 공개일자 2004년01월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/006342

(87) 국제공개번호 WO 2003/002098

국제공개일자 2003년01월09일

(30) 우선권주장

01115807.8 2001년06월28일

유럽특허청(EPO)(EP)

60/301,250 2001년06월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

EP0811374 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

유씨비 파썸 소시에떼아노님

스위스 씨에이취-1630 빌레 씨.피.411 웨민 드 크
르와-블랑쉬 10 제트.아이.플랑시

(72) 발명자

파나라, 도메니코

벨기에비-4520완제폰트데솔레일2에이

귀차옥스, 안토니

벨기에비-1950크라아이넴31아베뉴에이.테장그레

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

남상선

전체 청구항 수 : 총 35 항

심사관 : 한정희

(54) 세티리진 및 슈도에페드린을 포함하는 정제

(57) 요약

본 발명은 두 가지의 별개의 세그먼트를 포함하는 정제에 관한 것이다. 더욱 구체적으로 본 발명은 두 가지의 약제학적 물질의 조합물 및 알레르기성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

베르와에르, 모니크

벨기에비-6120함-수르-헤우레-날린즈64뤼세인트-진

델리어스, 미첼

벨기에비-1630린케-비크12스퀘어데스브레베스

특허청구의 범위

청구항 1

활성 성분으로서 세티리진을 포함하는 세그먼트 및 활성 성분으로서 슈도에페드린을 포함하는 세그먼트를 포함하는 정제로서,

슈도에페드린 세그먼트는 108 내지 132mg의 슈도에페드린을 포함하고, 세티리진 세그먼트는 4.5 내지 5.5mg의 세티리진을 포함하며,

슈도에페드린 세그먼트와 세티리진 세그먼트의 경계표면적이 20 내지 150mm²이며,

세티리진과 슈도에페드린의 약동력학적 특성이 이들 각각을 동일한 양의 단독 활성 성분으로서 함유하는 투약형과 동일하게 되는 방식으로 상기 세그먼트들이 구성되고 형성되며,

단 정제는 정제 전체 중량을 기준으로 하여 5 중량% 미만의 알칼리화제를 포함하는 정제.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, 슈도에페드린 세그먼트에 세티리진이 존재하지 않음을 특징으로 하는 정제.

청구항 4

제 1항에 있어서, 세티리진 세그먼트에 슈도에페드린이 존재하지 않음을 특징으로 하는 정제.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제 1항에 있어서, 세티리진 세그먼트가 압축 코팅의 형태임을 특징으로 하는 정제.

청구항 10

제 1항에 있어서, 세티리진 세그먼트가 분무 코팅의 형태임을 특징으로 하는 정제.

청구항 11

제 1항에 있어서, 슈도에페드린 세그먼트가 슈도에페드린 세그먼트의 중량의 0.75 내지 4.5배의 양으로 불활성의 약제학적 부형제를 함유함을 특징으로 하는 정제.

청구항 12

제 1항에 있어서, 세티리진 세그먼트가 세티리진 자체의 중량의 5 내지 30배의 양으로 불활성의 약제학적 부형제를 함유함을 특징으로 하는 정제.

청구항 13

제 11항에 있어서, 모든 활성성분 전체 양에 대한 불활성의 약제학적 부형제의 전체 양의 중량 비율이 2 내지 6임을 특징으로 하는 정제.

청구항 14

제 1항에 있어서, 세티리진에 대한 슈도에페드린의 중량 비율이 12 내지 30임을 특징으로 하는 정제.

청구항 15

제 14항에 있어서, 세티리진에 대한 슈도에페드린의 중량 비율이 24임을 특징으로 하는 정제.

청구항 16

삭제

청구항 17

제 1항에 있어서, 슈도에페드린 세그먼트가 서방형임을 특징으로 하는 정제.

청구항 18

제 1항에 있어서, 세티리진이 속방형임을 특징으로 하는 정제.

청구항 19

제 1항에 있어서, 정제 중량이 200 내지 800mg임을 특징으로 하는 정제.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

제 1항에 있어서, 10% 이하의 슈도에페드린이 100 μ m 미만의 입자 크기를 지님을 특징으로 하는 정제.

청구항 25

제 24항에 있어서, 슈도에페드린의 입자 크기가, 95% 이상의 입자가 500 μ m미만이고 15% 이하가 106 μ m미만이라도록함을 특징으로 하는 정제.

청구항 26

제 24항에 있어서, 슈도에페드린이 결정상임을 특징으로 하는 정제.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

제 1항에 있어서, 세티리진 세그먼트가 붕해제를 추가로 함유함을 특징으로 하는 정제.

청구항 33

제 32항에 있어서, 세티리진 세그먼트가 세티리진 세그먼트의 5중량% 미만의 범위로 붕해제를 추가로 함유함을 특징으로 하는 정제.

청구항 34

제 32항에 있어서, 붕해제가 가교된 카르복시 메틸 셀룰로오즈임을 특징으로 하는 정제.

청구항 35

제 1항에 있어서, 세티리진 세그먼트가 분자량 400 미만의 폴리히드록실 화합물을 포함하는 부형제를 함유함을 특징으로 하는 정제.

청구항 36

제 35항에 있어서, 폴리히드록실 화합물이 당임을 특징으로 하는 정제.

청구항 37

제 36항에 있어서, 당이 락토오즈임을 특징으로 하는 정제.

청구항 38

제 1항에 있어서, 정제가 이중층 정제로서, 세티리진 세그먼트가 한 층을 이루고 슈도에페드린 세그먼트가 다른 한 층을 이루는 특징으로 하는 정제.

청구항 39

제 38항에 있어서, 세티리진층에 대한 슈도에페드린층의 중량비가 0.25 내지 10임을 특징으로 하는 정제.

청구항 40

제 38항에 있어서, 두 층의 각각의 외면이 상이한 형태임을 특징으로 하는 정제.

청구항 41

제 40항에 있어서, 정제가 다수의 곡물 반경을 지닌 슈도에페드린층의 제 1 면을 지님을 특징으로 하는 정제.

청구항 42

제 40항에 있어서, 정제가 단일의 곡물 반경을 지닌 세티리진층의 제 2 면을 지님을 특징으로 하는 정제.

청구항 43

제 1항에 있어서, 추가의 코팅층을 포함함을 특징으로 하는 정제.

청구항 44

제 43항에 있어서, 코팅층이 맛 차단제로서 작용함을 특징으로 하는 정제.

청구항 45

제 1항에 있어서, 정제가 수분 차단 패키징 물질에 패키징됨을 특징으로 하는 정제.

청구항 46

제 1항에 있어서, 정제가 산소 차단 패키징 물질에 패키징됨을 특징으로 하는 정제.

청구항 47

제 1항에 있어서, 세티리진 세그먼트가 세티리진 디히드로클로라이드를 포함함을 특징으로 하는 정제.

청구항 48

제 1항에 있어서, 세티리진 세그먼트가 레보세티리진을 포함함을 특징으로 하는 정제.

청구항 49

비염, 감기 및 독감을 예방 또는 치료하며, 재채기, 비루, 코 소양증, 눈 소양증, 눈의 충혈 및 눈물 흘림(tearing)을 완화시키기 위한 제 1항에 따른 정제를 포함하는 약제.

청구항 50

제 12항에 있어서, 모든 활성성분 전체 양에 대한 불활성의 약제학적 부형제의 전체 양의 중량 비율이 2 내지 6임을 특징으로 하는 정제.

명세서

기술 분야

- <1> 본 발명은 별개의 두 세그먼트를 포함하는 정제에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 두 가지의 약제학적 물질의 조성물 및 알레르기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- <2> 세티리진으로도 공지된 2-[2-[4-[(4-클로로페닐)페닐메틸]-1-피페라지닐]아세트산 및 이의 이염산염은 미국특허 제4,525,358호에 공지되어 있으며, 상기 특허에는 이들의 항히스타민 특성이 개시되어 있다. 상기 화합물은 유용한 약리학적 특성이 있다. 특히, 상기 화합물은 항알레르기제, 항히스타민제, 기관지확장제 및 진경제로서 유용하다.
- <3> 일부 문헌에는 또한 상응하는 라세미 혼합물과 연관된 부작용을 피하면서 인간의 질환을 치료하는 약제학적 물질의 특이적 입체이성체의 용도를 개시하고 있다. 특히 WO 94/06429호 및 WO 94/06430호로 공개된 국제특허출원에는 호산구 치료를 요하는 인간에게 호산구 증가증 또는 증가된 호산구 작용을 완화시키기에 충분하지만 부작용을 유발시키기에는 충분하지 않은 소정량의 (+) 세티리진(각각, (-) 세티리진), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 실질적으로 유리된 이의 (-) 입체 이성체(각각, 이의 (+) 입체 이성체)를 투여함을 포함하여, 인간에서의 호산구 증가증 또는 증가된 호산구 작용에 의해서 유발되거나 이들이 원인이 된 질환을 치료하는 방법이 개시되어 있다.
- <4> 반면, 화합물 슈도에페드린은 비울혈(nasal congestion)의 완화에 효과적이며 안전한 치료제로 인식된 교감신경 유사약으로 공지되어 있다.
- <5> 본 기술 분야의 전문가에게는 약제학적 물질의 조합은 아주 민감하여 인간에서의 예측 불가능한 부작용을 유도하기 때문에 항상 주의해야 한다는 것이 잘 알려져 있다. 일부의 경우에, 이러한 조합은 약제학적 물질 각각을 단독으로 사용하는 경우의 효능 보다 더 낮은 치료 효능을 유도한다.
- <6> 예를들어, 꽃가루 연관된 알레르기성 비결막염과 같은 알레르기성 질환의 치료에서, 항히스타민제와 충혈제거제를 혼합하는 경우, 전체 치료 효능을 증가시키기 위해서 뿐만 아니라, 재채기, 비루, 비폐색, 눈물흘림, 코 소양증, 및 눈 소양증의 증상이 부재하거나 경미한 경우에, 불면증 및 두통과 같은 가능한 부작용을 피하기 위해

서 주의를 기울여야 한다.

- <7> 몇몇의 특허원에는 인간의 다양한 질환을 치료하고자 하는 특정 양의 약제학적 물질의 이원 및/또는 삼원 조합물이 이미 개시되어 있다. 특히, 영국특허 제2 311 940호 및 유럽특허원 0 811 374호에는 세티리진과 슈도에페드린을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있으며; 미국특허 제 6,171,618호에는 속방형 성분으로서의 세티리진 및 조절된 방출 성분으로서의 슈도에페드린을 함유하는 투약형이 개시되어 있는데, 슈도에페드린의 일부는 속방형 성분으로서 혼입될 수 있다.
- <8> 더욱 특정의 방법으로, 국제특허원 WO 98/41194호에는 속방형의 제 1 활성물질 및 서방출의 동일 물질 또는 제 2 활성 물질이 경구 투여될 수 있는 약제학적 조성물로서,
- <9> A. 활성물질과 투여 후에 활성물질을 즉시 방출되게 하는 부형제를 포함하는 하나 이상의 층, 및
- <10> B. 활성물질 또는 제 2 활성물질을 조절 방출시키는 하나 이상의 제 2 층을 포함하며, 상기 제 2 층이 조성물 전체 중량을 기준으로 하여 불활성 매트릭스, 친수성 매트릭스, 지질 매트릭스, 불활성 매트릭스와 지질 매트릭스의 혼합물, 및 친수성 매트릭스와 불활성 매트릭스의 혼합물로부터 선택된 하나 이상의 부형제 5 내지 60중량%; 및 조성물 전체 중량을 기준으로 하여 생리학적 pH 상태하의 수성상에 가용성인 하나 이상의 알칼리화제 5 내지 50 중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 개시하고 있다.
- <11> 알칼리화제의 존재로 인해서, 이러한 조성물은 양호한 안정 특성을 나타내는 것으로 입증되었다.
- <12> 본 발명에 이르러, 이러한 약제학적 조성물이 5% 미만의 알칼리화제를 가함으로써 제조되거나 알칼리화제의 부재하에 제조될 수 있다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다.
- <13> 이러한 방법에서, 5% 초과인 알칼리화제를 함유하는 약제학적 조성물은 하루 1회 방출 용량을 나타내지만, b.i.d. 서방출(12 시간)용의 특정 방출을 나타내는 정제를 제조하였다.
- <14> 더 적은 양의 알칼리화제가 첨가됨에도 불구하고, 본 발명의 정제는 양호한 안정 특성을 나타내는 것으로 입증되었다.
- <15> 따라서, 본 발명의 목적은 인간의 다양한 질환을 치료하기 위한 약제학적 물질들의 유용한 조합물로서, 치료동안 부작용을 피하면서 활성물질 단독의 효능에 비해서 치료효능이 증가될 수 있는 조합물을 제공하는데 있다.
- <16> 본 발명의 또 다른 목적은 비염, 감기, 독감, 감기 유사 증상 및 독감 유사 증상과 같은 증상을 치료하는 경우의 약제학적 물질들의 유용한 조합물을 제공하는데 있다.
- <17> 본 발명은 비염, 감기, 독감, 감기 유사 증상 및 독감 유사 증상으로부터 선택된 질환의 치료를 요하는 인간에게 유효량의 슈도에페드린, 이의 각각의 광학 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염 및 유효량의 세티리진, 이의 각각의 광학 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 정제를 투여함을 포함하여 인간의 비염, 감기, 독감, 감기 유사 증상 및 독감 유사 증상으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- <18> 본원에 사용된 용어 "인간의 비염, 감기, 독감, 감기 유사 증상 및 독감 유사 증상으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법"은 재채기, 비루, 비폐색, 코 소양증, 눈 소양증, 및 눈물흘림 등의 증상을 완화시킴을 의미한다.
- <19> 세티리진과 관련하여 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 아세트산, 시트르산, 숙신산, 아스코르브산, 염산, 브롬화수소산, 황산, 및 인산등과 같은 비독성 유기산 및 무기산과의 부가염 뿐만 아니라, 이들의 금속염(예를 들어, 나트륨 또는 칼륨염), 암모늄염, 아민염 및 아미노산염을 의미한다.
- <20> 슈도에페드린과 관련하여 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 이의 염산염 및 황산염 및 등가의 비독성 염을 의미한다.
- <21> 본원에 사용된 용어 "각각의 광학 이성체"는 분자가 비대칭 중심을 지니는 경우의 이의 좌선성 및 우선성 거울상이성체를 의미한다. 본 기술 분야에 공지된 바와 같이, 이러한 거울상이성체의 정제는 화합물의 선택된 제조 방법 및 출발물질의 광학적 순도에 따라서 다소 어려운 공정이다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "각각의 광학 이성체"는 화합물이 90 중량% 이상, 바람직하게는 95 중량% 이상의 각각의 (우선성 또는 좌선성) 광학 이성체 및 10 중량% 이하, 바람직하게는, 5 중량% 이하의 다른 각각의 (좌선성 또는 우선성) 광학 이성체를 포함한다는 것을 의미한다. 각각의 광학 이성체는 영국특허원 제 2,225,321호에 개시된 바와 같은 통상의 방법을 이용함으로써 이의 라세미 혼합물로부터 얻을 수 있다. 또한, 각각의 광학 이성체는 미국특허 제4,800,162호 및 제 5,057,427호에 개시된 바와 같은 효소적 생축매성 분리에 의한 라세미 혼합물로부터 제조될 수 있다.

- <22> 바람직한 세티리진 화합물은 2-[2-[4-[(4-클로로페닐)페닐메틸]-1-피페라지닐]에톡시]-아세트산의 라세메이트 및 세티리진 이염산염으로 공지된 이의 이염산염, 및 이의 좌선성 및 우선성 거울상이성체 (레보세티리진 및 텍스트로세티리진)이다.
- <23> 본원에 사용된 용어 "슈도에페드린"은 슈도에페드린 그 자체, 이의 각각의 광학 이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.
- <24> 본원에 사용된 용어 "세티리진"은 세티리진 그 자체 (2-[2-[4-[(4-클로로페닐)페닐메틸]-1-피페라지닐]에톡시]-아세트산의 라세메이트), 이의 각각의 광학 이성체, 광학 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.
- <25> 특정 양태로서, 본 발명은 둘 이상의 별개의 세그먼트를 포함하는 정제에 관한 것인데, 이들중 한 세그먼트는 활성 성분으로서 세티리진을 우선적으로 포함하며, 제 2 세그먼트는 활성성분으로서 슈도에페드린을 우선적으로 함유하고, 상기 세그먼트들은 세티리진과 슈도에페드린의 반응에 의해서 형성된 불순물이 정제에 실질적으로 존재하지 않게 하는 방식으로 구성되고 형성되며, 단, 정제는 정제 전체 중량을 기준으로 하여 5중량% 미만의 알칼리화제를 포함한다.
- <26> 두 번째 양태로서, 본 발명은 둘 이상의 별개의 세그먼트를 포함하는 정제에 관한 것인데, 이들 중 한 세그먼트는 활성성분으로서 세티리진을 우선적으로 포함하며, 제 2 세그먼트는 활성성분으로서 슈도에페드린을 우선적으로 포함하고, 상기 세그먼트들은 세티리진과 슈도에페드린의 약동력학적 특성이 동일한 양의 단독의 활성성분으로서 각각을 함유하는 투약형에서와 실질적으로 동일하게 되는 방식으로 구성되고 형성된다.
- <27> 용어 "세그먼트"는 활성약 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 약제학적 조성물의 별개의 용적을 의미한다. 정제의 한 세그먼트는, 예를 들어, 다층 정제의 한층(즉, 이중층 정제의 한층) 또는 정제의 코어 또는 정제의 코어를 전체적으로 또는 부분적으로 덮고 있는 피막을 형성할 수 있다. 세그먼트는 또한 피막에 의해서 전체적으로 또는 부분적으로 덮혀 있는 입자 또는 입자를 전체적으로 또는 부분적으로 덮고 있는 피막일 수 있다.
- <28> 용어 "실질적으로 없는"은 5중량% 미만, 바람직하게는 3중량% 미만을 의미한다. 더욱 바람직하게는 0.5 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 0.2중량% 미만을 의미한다.
- <29> 바람직하게는, 본 발명에 따른 정제에서, 슈도에페드린 세그먼트는 세티리진이 실질적으로 없는데, 실질적으로 없다는 것은 슈도에페드린 세그먼트중의 5% 미만, 바람직하게는 3% 미만, 더욱 바람직하게는 0.5% 미만의 세티리진 세그먼트 함량을 의미한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 정제에서, 세티리진 세그먼트는 슈도에페드린이 실질적으로 없는데, 실질적으로 없다는 것은 세티리진 세그먼트중의 5% 미만, 바람직하게는 3% 미만, 더욱 바람직하게는 0.5% 미만의 슈도에페드린 세그먼트 함량을 의미한다.
- <30> 본 발명에 따르면, 슈도에페드린 세그먼트 및 세티리진 세그먼트의 경계면 영역은 180mm^2 미만, 바람직하게는 약 20 내지 약 150mm^2 이다. 경계면 영역은 정제의 어떠한 형태(둥근형, 장원형, 사각형, 캡슐, ...) 또는 접촉 형태에 무관하게 두 세그먼트 사이의 계산된 접촉표면을 의미한다.
- <31> 본 발명의 또 다른 양태에서, 정제는 추가로 세티리진 세그먼트와 슈도에페드린 세그먼트를 분리하는 방벽 세그먼트를 포함한다. 방벽 세그먼트는 본 기술 분야의 전문가에게는 공지된 물질을 포함한다.
- <32> 본 발명의 또 다른 양태에서, 슈도에페드린 세그먼트는 슈도에페드린 세그먼트 전체 중량을 기준으로 5중량% 미만의 알칼리화제를 포함한다.
- <33> 본 발명에 따라서 사용될 수 있는 알칼리화제는 바람직하게는 생리학적인 pH 조건하의 수성상에서 가용성이어야 한다. 알칼리화제는 알칼리금속 또는 알칼리토금속 히드록시드, 카보네이트, 바이카보네이트 및 포스포네이트, 붕산나트륨 뿐만 아니라, 유기산의 염기성염(예를 들어: 시트르산나트륨)으로부터 선택될 수 있다. 반면, 이염 기성 인산칼슘과 같이 생리학적인 pH 조건하의 물에 불용성인 염은 본 발명에 적합하지 않다.
- <34> 본 발명의 또 다른 양태에서, 정제는 다수의 슈도에페드린 세그먼트를 포함한다.
- <35> 바람직하게는, 정제의 세티리진 세그먼트는 압축 코팅의 형태, 또는 분무 코팅의 형태이다. 용어 "압축 코팅"은 제 2 정제의 압착의 일부분으로서 이용되는 작은 정제를 의미하며, 상기 작은 정제는 거의 중심부에 위치하고 나머지 분말이 외부에 압착된다. 용어 "분무 코팅"은 정제의 외부 피막을 의미하며 피막 자체는 활성 물질을 함

유한다.

- <36> 바람직하게는, 정제의 슈도에페드린 세그먼트는 슈도에페드린 자체의 중량의 0.75 내지 4.5배의 양, 더욱 바람직하게는 1 내지 3배의 양으로 불활성의 약제학적 부형제를 함유한다.
- <37> 바람직하게는, 정제의 세티리진 세그먼트는 세티리진 자체의 중량의 5 내지 30배의 양, 바람직하게는 10 내지 20 배의 양으로 불활성의 약제학적 부형제를 함유한다.
- <38> 바람직하게는, 모든 활성 성분의 전체 양에 대한 불활성의 약제학적 부형제의 전체 양의 중량 비율은 2 내지 6 이다. 최상의 결과는 약 3의 비율에서 얻어진다.
- <39> 본 발명에 따른 정제에서, 세티리진에 대한 슈도에페드린의 중량비율은 12 내지 30이다. 최상의 결과는 약 24 의 비율에서 얻어진다.
- <40> 바람직한 정제에서, 슈도에페드린 세그먼트는 약 108 내지 132mg, 바람직하게는, 120mg의 슈도에페드린을 포함 하며, 세티리진 세그먼트는 약 4.5 내지 5.5mg, 바람직하게는, 5mg의 세티리진을 포함한다.
- <41> 본 발명의 바람직한 양태에서, 슈도에페드린 세그먼트는 서방형 제형이다. 용어 "서방형"은 USP 장치 1(37℃, 100RPM)내의 500ml의 물(HCl 0.1N)중에서 1 시간내의 20 내지 60% 및 6 시간내의 70% 초과, 또는 2 시간내의 40 내지 80% 및 6 시간내의 70% 초과 방출을 의미한다.
- <42> 본 발명의 바람직한 양태에서, 세티리진은 속방형 제형이다. 용어 "속방형"은 USP 장치 1 (37℃, 100RPM)내의 500ml의 물 (HCl 0.1N)중에서 30분내의 70% 초과 방출을 의미한다.
- <43> 정제의 중량은 200 내지 800mg, 바람직하게는 300 내지 600mg이다.
- <44> 바람직하게는, 본 발명에 따른 정제는 인간 피검체에게 투여되는 경우에 80% 내지 125%의 면적으로 세티리진 혈 장 농도 대 시간 곡선하의 세티리진 면적을 제공하는 소정량의 세티리진을 포함하는데, 상기 면적은 상기된 양 의 세티리진을 포함하는 디히드로클로라이드 세티리진 속방형 정제가 동일한 세티리진 용량으로 동일한 인간 피 검체에게 투여되는 경우에 관찰된 세티리진 혈장 농도 대 시간 곡선하의 면적 백분율이다.
- <45> 바람직하게는, 본 발명에 따른 정제는 인간 피검체에게 투여되는 경우에 80% 내지 125%의 면적으로 슈도에페드 린 혈장 농도 대 시간 곡선하의 슈도에페드린 면적을 제공하는 소정량의 슈도에페드린을 포함하는데, 상기 면적 은 상기된 양의 슈도에페드린을 포함하는 슈도에페드린 서방형 정제가 동일한 인간 피검체에게 투여되는 경우에 관찰된 슈도에페드린 혈장농도 대 시간 곡선하의 면적 백분율이다.
- <46> 본 발명의 슈도에페드린/세티리진 투약형은 별도의 슈도에페드린 및 세티리진 대조 제형을 투여함으로써 얻는 수준과 동일한 슈도에페드린 및 세티리진 혈액 또는 혈장 수준을 제공한다.
- <47> 적절한 120mg의 슈도에페드린 대조 제형은 상품명 수다페드 (SUDAFED) 12 시간 정제(Warner-Lambert Consumer Products; described in 2001 Physician's Desk Reference)로 시판되는 제품이다. 적절한 세티리진 대조 제형 은 유씨비, 에스.아. (UCB, S.A.) 및 파이자 (PFIZER)에 의해서 시판되는 5mg 속방형 세티리진 (ZYRTEC;등록상 표)이다.
- <48> 생체내 증가성을 시험하기 위해서, 하기 시험을 수행하였다. 12명 이상의 건강한 인간 피검체의 그룹을 2 그룹 으로 분할한다. 한 그룹은 본 발명의 슈도에페드린/세티리진 투약형을 경구 투여하고, 다른 그룹은 수다페드 12 시간 120mg 캐플릿 (또는 등가물) 및 상품명 ZYRTEC 정제로 시판되는 5mg 제품을 투여한다. 투여 후에 규칙 적인 시간 간격으로 대상자로부터 혈액을 수거하고, 혈장을 준비한다.
- <49> HPLC 또는 LC/MS 또는 LC/MS/MS 검정을 이용하여 각각의 샘플중의 슈도에페드린 및 세티리진의 농도를 측정한다.
- <50> 약 1 주일 후에, 슈도에페드린/세티리진 투약형을 경구 투여 받은 대상자에게 슈도에페드린 대조 제형 및 세티 리진 대조 제형을 투여한다. 슈도에페드린 대조 제형 및 세티리진 대조 제형을 투여 받은 대상자에게는 슈도에 페드린/세티리진 조합 투약형을 투여한다. 슈도에페드린 및 세티리진의 혈장 농도를 측정한다. 각각의 대상자 의 경우에, 혈장 슈도에페드린 대 시간 플롯을 제조하고, 혈장 세티리진 대 시간 플롯을 제조한다.
- <51> 세티리진 $C_{최대(max)}$ 는 최대 세티리진 혈장 농도이다. 조합 투약형의 세티리진 $C_{최대}$ 를 각각의 대상자의 경우의 속 방형 세티리진 대조 제형의 $C_{최대}$ 로 나누고, 평균 $C_{최대}$ 비율을 측정한다. 본 발명의 슈도에페드린/세티리진 투약

형은 0.8 내지 1.25의 평균 $C_{최대}$ 비율을 나타낸다.

- <52> 혈장 세티리진 농도 대 시간 곡선 (AUC)하의 면적을 조합 투약형 및 세티리진 대조 정제에 대해서 측정한다. 조합 투약형의 세티리진 AUC를 각각의 대상자의 경우의 속방형 세티리진 대조 제형의 세티리진 AUC로 나누고, 평균 AUC 비율을 측정한다.
- <53> 본 발명의 슈도에페드린/세티리진 투약형은 0.8 내지 1.25의 평균 AUC 비율을 나타내며, 또한, 90% 신뢰구간은 0.8 내지 1.25이다.
- <54> 슈도에페드린의 평균 AUC 비율을 유사하게 얻는다. 본 발명의 슈도에페드린/세티리진 투약형은 0.8 내지 1.25의 평균 슈도에페드린 AUC 비율을 나타내며, 또한, 90% 신뢰구간은 0.8 내지 1.25이다.
- <55> 세티리진 및 슈도에페드린의 혈장 분석결과는 다음과 같다. 세티리진 및 슈도에페드린 약동력학적 분석을 위한 최소 5ml 혈장 (2.5ml 두 분획)을 제공하기에 충분한 혈액을 하기 시간에 헤파린화된 튜브에 수거할 수 있다: 0 시간 (투여 직전), 및 투여 후에 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 및 48 시간. 조사자의 재량으로, 대상자는 9일 및 25일째 12시간 샘플 후에 방면될 수 있다. 샘플을 약 4℃에서 원심분리하고, 혈장을 수거 1 시간 이내에 -20℃의 적절히 표시된 스크류-캡핑 폴리프로필렌 튜브에 저장할 수 있다. 각각의 대상자로부터의 샘플을 그 대상자에 대한 패키지로서 저장할 수 있다.
- <56> AUC는 곡선하의 면적을 나타내며, $C_{최대}$ 는 검출된 최대 농도를 나타내며, $T_{최대}$ 는 $C_{최대}$ 를 얻는데 필요한 시간을 나타낸다.
- <57> 본 발명의 정제에서, 슈도에페드린의 입자 크기는 25 미만의 유동지수를 지니도록 선택된다. 용어 "유동지수"는 샘플이 3회 시험중 3회 통과하는 가장 작은 홀의 직경에 상응하는 유동성 지수를 의미한다 (한슨 리서치 코포레이션 체츠워쓰(Hanson Research Corporation Chatsworth)로부터의 장치).
- <58> 입자 크기 측정은 다음 조건하의 에어젯 시프팅 (airjet sifting) 수단에 의해서 수행된다: ASTM E11에 따른 각각의 체 (sieve), 10g의 물질, 사용된 장치로서 알파인 에어젯 체 (Alpine airjet sieve), 저압, 바람직하게는, 250mm H₂O (100 내지 300mm H₂O), 체질 시간 5분, 및 보조제로서 10g 물질 당 0.30g의 정전기 방지제, 바람직하게는, 에어로실 (Aerosil) R 972 (Degussa).
- <59> 본 발명에 따른 정제에서, 슈도에페드린의 입자 크기는 30ml 미만의 침강능 (ability to settle)을 지니도록 선택된다. 침강능 ($V_{10}-V_{500}$)은 Eur. Pharm. 2.9.15.에 따라서 측정된다.
- <60> 바람직하게는, 본 발명에 따른 정제에서, 10% 이하의 슈도에페드린이 100 μ m 미만의 입자크기를 지닌다. 더욱 바람직하게는, 슈도에페드린의 입자 크기는 95% 이상의 입자가 500 μ m 미만이며, 15% 이하가 106 μ m 미만이도록 하는 크기이다.
- <61> 최상의 결과는 슈도에페드린이 결정상인 정제로 얻는다.
- <62> 본 발명의 바람직한 양태에 따른 정제는 친수성 중합체로서, 메틸 셀룰로오즈 에테르 유도체, 바람직하게는, 치환된 히드록실화된 메틸 셀룰로오즈를 포함한다.
- <63> 메틸 셀룰로오즈 에테르 유도체의 점도는 셀룰로오즈 유도체 모노그래프로 Eur. Pharm. 기재된 방법에 따라서 또는 USP 방법 n° <911>에 따라서 측정된다.
- <64> 최상의 결과는 겔보기 점도 11000 내지 21000mPa(=cP) 및 입자 크기: min 90% < 100 메시 (mesh)를 지니는 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 (메톡실: 19-24%, 히드록실프로필: 7-12%), 클로라이드: 최대 0.5%인 상표명 메토셀 (Methocel) K15 MCR로 시판되고 있는 제품으로 얻는다.
- <65> 바람직하게는 슈도에페드린에 대한 히드록시프로필메틸셀룰로오즈 (HPMC)의 중량비율은 0.5 내지 2이다.
- <66> 본 발명의 바람직한 양태에 따른 정제에서, 세티리진 함유 세그먼트는 또한 붕해제를 바람직하게는 세티리진 세그먼트의 5중량% 미만의 범위, 가장 바람직하게는 1 내지 5중량% 범위로 함유한다. 적합한 붕해제의 예는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 크로스카르멜로스 (가교된 카르복시 메틸 셀룰로오즈), 폴리비닐피롤리돈 유도체, 크로스포비돈 (폴리플라스돈 XL, PLP XL)이다. 최상의 결과는 붕해제를 가교된 카르복시 메틸 셀룰로오즈로 하는 경우에 얻는다.
- <67> 바람직한 정제의 양태에서, 세티리진 세그먼트는 분자량 400 미만의 폴리히드록실 화합물을 포함하는 부형제를

함유한다. 바람직하게는, 폴리히드록실 화합물은 당이다. 가장 바람직하게는 당은 락토오스이다.

- <68> 더욱 바람직한 본 발명의 양태는 이중층 정제인 정제인데, 이러한 정제에서 세티리진 세그먼트가 한 층을 이루며, 슈도에페드린 세그먼트가 한 층을 이룬다. 바람직하게는, 세티리진 층에 대한 슈도에페드린 층의 중량비율은 0.25 내지 10, 가장 바람직하게는 2 내지 6이다.
- <69> 바람직한 양태에서, 두 층 각각의 외표면은 상이한 모양이다. 바람직하게는, 정제는 다수의 곡률 반경, 가장 바람직하게는 3개의 곡률 반경을 지니는 슈도에페드린 층인 제 1 면을 지닌다. 바람직하게는, 정제는 단일의 곡률 반경을 지니는 세티리진 층인 제 2 면을 지닌다. 곡률 반경은 미국약제협회 (American Pharmaceutical Association: Tableting Specification Manual, 4th edition, 2215 Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, pp 45 and 46)에 규정되어 있고; 컵 반경은 정제 직경, 단축 또는 장축을 가로지르는 정제 중심선 (중심)으로부터 생성된 단일 반경이며; 컵 반경은 컵의 프로필을 형성하고; 컵은 펀치 팀의 단부가 함몰부 또는 요면이며; 장축은 성형된 정제의 길이이고, 단축은 성형된 정제의 폭이다.
- <70> 정제는 추가의 코팅층을 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 코팅층은 맛 차단제로서 작용할 수 있다. 적합한 맛 차단제의 예로는 셀룰로오스 유도체 (메틸-, 카르복시메틸-, 히드록시메틸-, 히드록시 에틸-, 히드록실메틸 프로필, 셀룰로오스) 비닐 유도체 (폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트), 아크릴 및 메타크릴 유도체 (Eudragits[®]), 말레산 코폴리머, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 천연 수지 (제인:zeine, 검:gum)가 있다.
- <71> 정제는 또한 부형제로서 약간의 약제학적으로 허용되는 충전제를 함유할 수 있다. 적합한 충전제의 예로는 전분 및 유도체, 락토오스, 만니톨, 수크로스, 글루코오스, 소르비톨, 인산칼슘, 말토덱스트린, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 미세결정질 셀룰로오스, 유기산이 있다.
- <72> 본 발명의 바람직한 양태에서, 정제는 수분 및 산소 차단 패키징 물질에 패키징된다.
- <73> 본 발명의 바람직한 양태에 따른 정제에서, 슈도에페드린 세그먼트는 불활성 매트릭스, 친수성 매트릭스, 지질 매트릭스, 불활성 매트릭스와 지질 매트릭스의 혼합물, 친수성 매트릭스와 지질 매트릭스의 혼합물, 친수성 매트릭스와 불활성 매트릭스의 혼합물로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함한다.
- <74> 본 발명의 바람직한 양태에 따른 정제는 불활성, 친수성 및 친지성 매트릭스로부터 선택된 매트릭스 부형제를 포함한다.
- <75> 본 발명에 따라서 사용될 수 있는 불활성 매트릭스의 예에는 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌, 비닐 아세테이트/비닐 클로라이드 코폴리머, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리아미드, 실리콘, 에틸 셀룰로오스, 및 폴리스티렌 등이 있다.
- <76> 본 발명에 따라 사용될 수 있는 친수성 매트릭스의 예로는 셀룰로오스 유도체 (히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 및 메틸셀룰로오스 등), 비셀룰로오스 다당류 (갈락토만난, 구아 검, 카로브 검 (carob gum), 아라비아검 (gum arabic), 한천 및 알긴산염 등), 및 아크릴산 중합체 (카르보폴 934P 및 974P 등)이 있다. 본 발명에 따라 바람직하게 사용된 친수성 매트릭스는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 예컨대, 상표명 메토셀 (METHOCEL) K 또는 E로 시판되고 있는 화합물이다.
- <77> 본 발명에 따라 사용될 수 있는 지질 매트릭스의 예로는 글리세리드 (모노-, 디- 또는 트리글리세리드; 스테아린, 팔미틴, 라우린, 미리스틴, 수소화 피마자유 또는 면실유, 프레시롤 (precirrol) 등), 지방산 및 알코올 (스테아르산, 팔미트산, 라우르산; 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 세토스테아릴 알코올 등), 지방산 에스테르 (프로필렌 글리콜의 모노스테아레이트 및 수크로오스의 모노스테아레이트, 수크로오스 디스테아레이트 등) 및 왁스 (백랍, 카카로트 왁스 (cachalot wax) 등)가 있다.
- <78> 상기 언급된 성분들 이외에, 본 발명에 따른 정제는 희석제 (예: 엠컴프레스 (Emcompress), 락토오스 등), 결합제 (아비셀 (Avicel), 전분, 폴리비닐피롤리돈 등), 붕해제 (전분 및 개질된 전분, 셀룰로오스 유도체, 알긴산 유도체, 펙틴 등), 윤활제 (활석, 마그네슘 스테아레이트, 콜로이드성 실리카 등), 미각 차폐제 (α -시클로덱스트린, β -시클로덱스트린, γ -시클로덱스트린 및 이들의 알킬화 유도체), 착향제 또는 착색제 뿐만 아니라 코팅제 (예: 셀룰로오스 유도체, 메타크릴산 수지, 폴리비닐 클로라이드, 나일론 등)와 같은 그 밖의 부형제를 또한 함유할 수 있다.
- <79> 본 발명의 치료 방법을 수행하기 위해, 상기 기술된 정제는 유효량의 세티리진 및 슈도에페드린을 함유해야 한다. 유효량은 통상적인 기술을 사용하고 유사한 환경하에서 수득된 결과를 관찰함으로써 용이하게 측정될 수

있다. 유효량을 결정함에 있어서, 다음과 같은 다수의 인자가 고려되지만 이들에 제한되지는 않는다: 환자의 중; 환자의 몸집, 연령 및 전반적인 건강상태; 관련된 특정 질병; 질병의 정도 또는 중증도; 개개의 환자의 반응; 투여되는 특정 화합물; 투여 방식; 투여되는 제제의 생체이용률 특성; 선택된 투여법; 및 부수적 투약.

- <80> 또한, 정제 중의 세티리진 및 슈도에페드린의 각각의 비율은 상기 정제가 약 0.25 내지 약 2.5 중량%의 세티리진 및 약 10 내지 약 45 중량%의 슈도에페드린을 포함하게 되는 것이 바람직할 수 있다.
- <81> 본 발명에 따른 정제는 정제가 유효량으로 생체이용될 수 있게 하는 임의의 형태 또는 방식, 즉, 경구 경로로 환자에게 투여될 수 있다. 제형을 제조하는 분야의 당업자라면 치료하려는 질병 상태의 특성, 질병의 단계, 및 그 밖의 관련 사정에 따라 적합한 투여 형태 또는 방식을 용이하게 선택할 수 있다.
- <82> 본 발명의 정제는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있으며, 이러한 부형제의 비율 및 성질은 선택된 정제의 용해도 및 화학적 특성, 선택된 투여 경로 및 표준 약제 실무에 의해 결정된다.
- <83> 더욱 상세하게는, 본 발명은 치료적 유효량의 상기 기술된 활성 성분을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 필수성분으로 포함하는 약제학적 조성물을 고려한다.
- <84> 부형제 물질은 활성 성분의 비히클 또는 매질로서 기능할 수 있는 고형 또는 반고형 물질일 수 있다. 적합한 부형제는 당 분야에 널리 공지되어 있다. 본 발명의 약제학적 정제는 경구용으로 맞추어질 수 있으며, 정제 또는 캡슐 형태로 환자에게 투여될 수 있다.
- <85> 부형제 물질은 의도된 투여 형태와 관련하여 적절하게 선택되어야 하며, 통상적인 약제 실무와 일치해야 한다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여의 경우, 치료학적 활성 약물 성분은 락토오스 또는 전분과 같은 임의의 경구비독성의 약제학적으로 허용되는 비활성 부형제와 배합될 수 있다. 임의로, 본 발명의 약제학적 정제는 미세결정질 셀룰로오스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴과 같은 결합제, 알긴산과 같은 붕해제, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 콜로이드성 이산화규소와 같은 글라이덴트 (glidant), 수크로오스 또는 사카린과 같은 감미제, 페퍼민트 또는 메틸 살리실레이트와 같은 착색제 또는 착향제를 또한 함유한다.
- <86> 투여가 용이하기 때문에, 정제는 가장 유리한 경구용 단위 제형을 나타낸다. 요망되는 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 당, 셀락 (shellac) 또는 그 밖의 장용 코팅제로 코팅될 수 있다. 바람직하게는, 각각의 정제 또는 캡슐은 약 15mg 내지 약 300mg의 활성 성분을 함유한다.
- <87> 본 발명에 따른 정제는 당업자에게 공지된 다양한 방법에 따라 제조될 수 있다.
- <88> 또한, 본 발명은 비염, 감기, 독감, 감기 유사 증상 및 독감 유사 증상 및 알레르기성 비염과 관련된 질병 또는 질환을 예방하거나 치료하고, 코 울혈, 계절성 비염, 재채기, 비루, 코 및 눈 소양증, 안구 충혈, 눈물 흘림 (tearing), 재채기를 완화시키기 위한 약제의 제조에 사용되는 앞서 기술된 정제의 용도에 관한 것이다.
- <89> 또한, 본 발명은 인간 및 포유류에서 비염, 감기, 독감, 감기 유사 증상 및 독감 유사 증상 및 알레르기성 비염과 관련된 질병 또는 질환을 예방하거나 치료, 코 울혈의 이완, 계절성 비염, 재채기, 비루, 코 및 눈 소양증, 안구 충혈, 눈물흘림 (tearing), 재채기를 완화시키는 방법에 관한 것이다.
- <90> 본 발명은 본 발명의 정제 뿐만 아니라 이들의 유용성을 상세히 설명하는 하기 실시예를 참조로 하여 추가로 구체화된다.

실시예

- <91> 실시예 1. 이중층 정제의 슈도에페드린 서방형 세그먼트의 조성.
- <92> 페이즈 (phase) 1의 개방된 무작위 파일럿 실험으로 실험용 120mg 서방형 세그먼트 슈도에페드린 제형의 경구 생체이용률을 비교하였다 (표 1).

표 1

- <93> 정제 A 및 B의 조성

	mg/정제	
성분	A	B
슈도에페드린.HCl	120	120

HPMC (a)	-	120
HPMC (b)	200	-
미세결정질 셀룰로오스	74	55.5
콜로이드성 이산화규소	2	1.5
마그네슘 스테아레이트	4	3

<94> HPMC (a)는 USP 모노그래프 히드록시프로필 메틸셀룰로오스에 규정된, 겔보기 점도가 11250 내지 21000 mPa (=cP (센티포이즈))인 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 화합물을 나타낸다.

<95> HPMC (b)는 겔보기 점도가 80000 내지 120000 mPa (=cP)인 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 화합물을 나타낸다.

<96> 본 실시예의 목적은 실험용 서방형 제형과 속방형 대조 정제 (60mg)를 8명의 건강한 남성 피검체에게 1일 2회 투여한 경우의 경구 생체이용률을 비교하는 것이었다.

<97> 주요 약물동력학적 파라미터는 표 2에 기재되어 있다.

표 2

<98> 슈도에페드린 120mg을 8명의 건강한 지원자에게 경구 투여한 후의 주요 약물동력학적 파라미터

	대조용	A	B
C _{max} (ng/mL)	391	259	295
t _{max} (시)	1.5	5	5
AUC (ng.시/mL)	3877	3943	4249

<99> 뚜렷한 저속 방출 양상을 나타내는 두가지 실험 제형(A 및 B)은 대조용 제형과 생물학적으로 동등하였다.

<100> 제형 B는 제형 A에 비해 곡선에서 플래토우(plateau) 시간이 더 길다는 점을 고려하여 슈도에페드린층으로 더 개발하기 위해 선택되었다.

<101> 실시예 2. 정제 B 세그먼트에 대한 분해 양상의 pH 의존성

<102> 다양한 pH에서 슈도에페드린의 분해 양상을 평가하였다(물, HCl=0.1N, pH=4.5, 6.8 및 7.5, USP 24 Apparatus 1, 100rpm, 37°C). 그 결과는 하기 표 3에 제시하였다.

표 3

<103> 다양한 pH에서의 정제 B 세그먼트의 시험관내 분해 데이터

시간(시)	물	HCl 0.1N	pH 4.5	pH 6.8	pH 7.5
0	-	-	-	-	-
1	44.1	39.4	39.6	40.4	41.4
2	62.1	57.0	58.0	58.2	59.4
3	74.9	68.5	70.1	70.8	70.5
4	84.0	77.9	79.0	79.6	79.2
6	92.7	89.3	92.3	90.8	90.6
8	97.8	97.3	96.7	96.7	96.2
12	-	105.3	101.2	100.9	99.9

<104> 이러한 결과는 pH에 의존적인 시험관내 분해를 보여준다.

<105> 실시예 3. 세티리진.HCl/슈도에페드린.HCl 5mg/120mg 이중층 정제의 시험관내 분해

<106> 코팅된 세티리진/슈도에페드린.HCl 이중층 정제를 제조하였다.

<107> 슈도에페드린의 입자 크기는, 입자의 95% 이상이 500 μm 미만이고 15% 이하가 106 μm 미만이다.

<108> 이들 정제의 제형은 하기 표 4에 제시하였다.

표 4

5mg/120mg의 막 코팅된 세티리진.HCl/슈도에페드린.HCl 정제의 조성

		mg/정제
코어의 제 1 층 :	슈도에페드린.HCl	120
	HPMC (a)	120
	미세결정질 셀룰로오즈	57
	콜로이드성 이산화규소	1.5
	마그네슘 스테아레이트	1.5
코어의 제 2 층 :	세티리진.HCl	5
	락토오스 모노하이드레이트	43.23
	미세결정질 셀룰로오즈	19.15
	크로스카르멜로오즈 소듐	1.40
	콜로이드성 이산화규소	0.52
	마그네슘 스테아레이트	0.70
코팅 물질	오파드라이 화이트 (Opadry white)	11.10

제품 오파드라이 화이트(Opadry white)는 수성 막 코팅용 중합체들의 조합물이다(히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 티타늄 디옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜 400).

각 코어층의 성분들을 개별적으로 혼합한 후, 이중층 구조의 회전식 정제 압착기로 압착시킨다. 그런 다음, 압착된 정제를 오파드라이로 코팅한다.

이러한 정제는 다층의 곡률 반경을 갖는, 슈도에페드린층인 제 1 면을 갖는다. 이러한 정제는 단일의 곡률 반경을 갖는, 세티리진층인 제 2 면을 갖는다.

슈도에페드린 세그먼트와 세티리진 세그먼트 사이에 있는 경계면의 표면적은 약 78.5mm^2 이다. 정제의 직경은 약 10mm이다.

정제는 수분과 산소로부터 보호할 수 있는 패키징 물질로 패키징된다.

슈도에페드린과 세티리진의 분해 양상은 실시예 2에 기재된 방법으로 평가하였다 (매질 HCl=0.1N). 그 결과는 하기 표 5에 제시하였다.

표 5

5mg/120mg의 막 코팅된 세티리진.HCl/슈도에페드린.HCl 이중층 정제의 시험관내 분해 데이터

	분해된 약물의 백분율	
시간(시)	슈도에페드린.HCl	세티리진.HCl
0.25	16	88
0.50	26	94
0.75	33	95
1	40	97
4	81	99
8	97	99
12	100	99

이러한 결과를 통해, 슈도에페드린.HCl은 느리게 방출하며(실시예 2의 결과와 유사) 세티리진.HCl은 즉각적으로 방출함을 알 수 있다.

이러한 분해 시험은 37°C에서 100rpm의 속도로 운전되는 500ml 용량의 USP Apparatus 1에서 수행된다.

<119>

안정성 시험은 세티리진 세그먼트가 슈도에페드린을 실질적으로 함유하지 않음과 슈도에페드린 세그먼트가 세티리진을 실질적으로 함유하지 않음을 보여준다(0.2중량% 미만).